

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. November 2001 (15.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/85715 A2(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 401/0016515 Oranienburg (DE). HABEREY, Martin [DE/DE];
Steinstrasse 1, 12169 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/05264

(74) Anwalt: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Dept., CH-4002 Basel (CH).

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Mai 2001 (09.05.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 23 492.5 9. Mai 2000 (09.05.2000) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(71) Anmelder (nur für AT): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGS GESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SEIDELMANN, Dieter [DE/DE]; Stierstrasse 14, 12159 Berlin (DE). KRÜGER, Martin [DE/DE]; Heerfurterweg 7A, 13465 Berlin (DE). PETROV, Orlin [DE/DE]; Friedrichshaller Str. 7B, 14199 Berlin (DE). HUTH, Andreas [DE/DE]; Dammweg 113, 12437 Berlin (DE). THIERAUCH, Karl-Heinz [DE/DE]; Hochwildpfad 45, 14169 Berlin (DE). MENRAD, Andreas [DE/DE]; Allerstrasse 7,

WO 01/85715 A2

(54) Title: AZA- AND POLYAZANTHRANYL AMIDES AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: AZA- UND POLYAZANTHRANYLAMIDE UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

(57) Abstract: The invention relates to aza- and polyazanthranyl amides, to their use as medicaments for treating diseases caused by persistent angiogenesis and to their intermediate products for producing the aza- and polyazanthranyl amides.

(57) Zusammenfassung: Es werden Aza- und Polyazanthranylamide und deren Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden sowie deren Zwischenprodukte zur Herstellung der Aza- und Polyazanthranylamide beschrieben.

als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft substituierte Aza- und Polyazanthranylamide und deren Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden sowie deren Zwischenprodukte zur Herstellung der Aza- und Polyazanthranylamide.

5

Persistente Angiogenese kann die Ursache für verschiedene Erkrankungen wie Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, 10 Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, 15 wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose und Verletzungen des Nervengewebes sein oder zu einer Verschlimmerung dieser Erkrankungen führen.

20

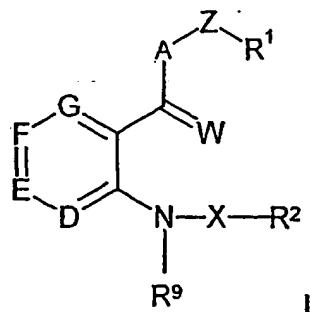
Eine direkte oder indirekte Inhibition des VEGF-Rezeptors kann zur Behandlung derartiger Erkrankungen und anderer VEGF-induzierter pathologischer Angiogenese und vaskularer permeabiler Bedingungen, wie Tumor-Vaskularisierung, verwendet werden. Beispielsweise ist bekannt, daß durch lösliche Rezeptoren und Antikörper gegen VEGF das Wachstum von Tumoren gehemmt werden kann.

25

Die persistente Angiogenese wird durch den Faktor VEGF über seinen Rezeptor induziert. Damit VEGF diese Wirkung entfalten kann ist es nötig, daß VEGF am Rezeptor bindet und eine Tyrosinphosphorylierung hervorgerufen wird.

30

Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I

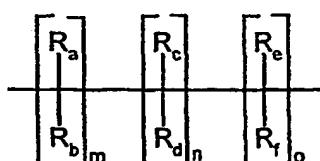


in der

5 A für die Gruppe $=NR^7$ steht,
W für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome
oder die Gruppe $=NR^8$ steht,
Z für eine Bindung, die Gruppe $=NR^{10}$ oder $=N-$,
verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder die
10 Gruppe

Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkyrest, wie
beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl,
Pentyl, Isopentyl oder Hexyl zu verstehen, wobei C₁₋₄-Alkyreste bevorzugt
werden.

15



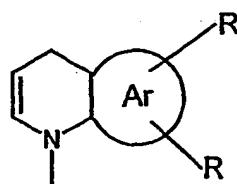
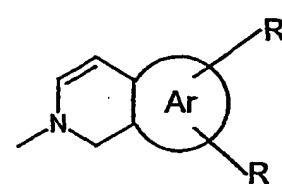
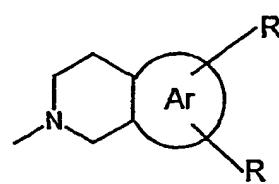
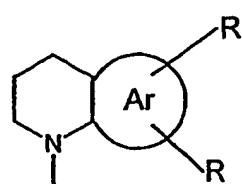
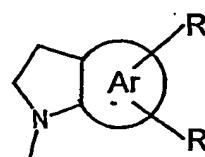
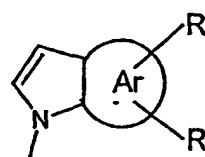
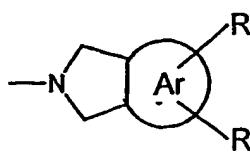
steht.

20	m, n und o $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$	für 0 – 3 stehen, unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, C_{1-4} Alkyl oder die Gruppe $=NR^{10}$ stehen und/ oder R_a und/ oder R_b mit R_c und/ oder R_d oder R_c mit R_e und/ oder R_f eine Bindung bilden können, oder bis zu zwei der Reste R_a-R_f eine Brücke mit je bis zu 3 C-Atomen zu R^1 oder zu R^7 schließen können,
----	--------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	R^1	für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aralkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder NR ¹¹ R ¹² substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C ₁₋₁₂ -Alkyl oder C ₂₋₁₂ -Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder NR ¹¹ R ¹² substituiertes C ₃₋₁₀ -Cycloalkyl oder C ₃₋₁₀ -Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aralkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkyl substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
5		
10		
15	X	für C ₁₋₆ -Alkyl steht,
15	R^2	unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Alkoxy und/ oder Hydroxy, substituiertes monocyclisches Aryl, bicyclisches Aryl oder Heteroaryl bedeutet und
20	D	N oder C-R ³ ,
20	E	N oder C-R ⁴ ,
	F	N oder C-R ⁵ und
	G	N oder C-R ⁶ bedeuten, wobei
25	R^3, R^4, R^5 und R^6	für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkoxy, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Carboxyalkyl stehen,
	R^7	für Wasserstoff oder C ₁₋₆ -Alkyl steht oder mit R _a -R _f von Z oder zu R ¹ eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,
30	R^8, R^9 und R^{10}	für Wasserstoff oder C ₁₋₆ -Alkyl stehen und
	R^{11} und R^{12}	für Wasserstoff, C ₁₋₆ -Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann,

bedeuten, wobei, wenn D =N ist, E, F und G nicht gleichzeitig C-R⁴, C-R⁵ oder C-R⁶ oder D, E, F und G nicht gleichzeitig C-R³, C-R⁴, C-R⁵ oder C-R⁶ sein dürfen, sowie deren Isomeren und Salze, eine Tyrosinphosphorylierung bzw. die persistente Angiogenese stoppen und damit das Wachstum und ein Ausbreiten von Tumoren verhindern.

5 Falls R⁷ eine Brücke zu R¹ bildet, entstehen Heterocyclen, an die R¹ ankondensiert ist. Beispielsweise seien genannt:



10

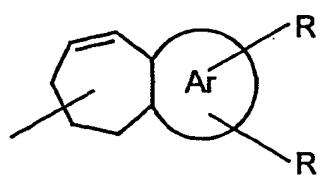
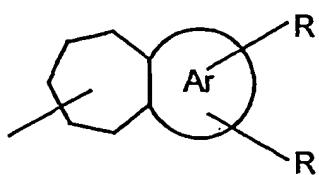
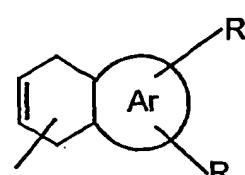
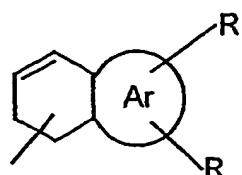
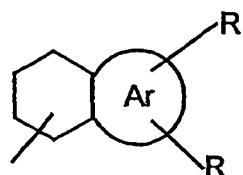
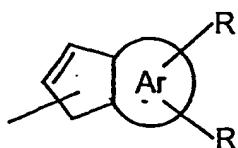
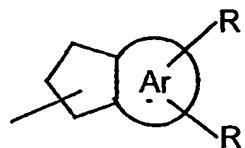
Stellen R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁₋₄ Alkyl dar, so bildet Z eine Alkylkette.

15 Bilden R_a und/ oder R_b mit R_c und/ oder R_d oder R_c und/ oder R_d mit R_e und/ oder R_f in Bindung, so steht Z für eine Alkenyl- oder Alkinylkette.

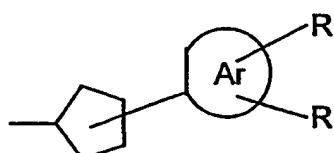
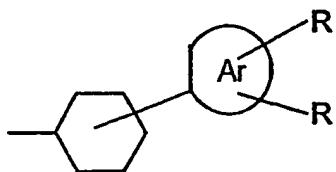
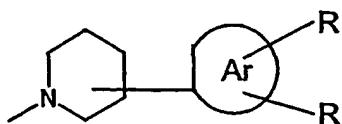
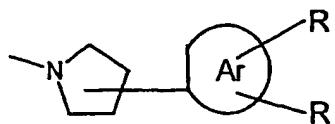
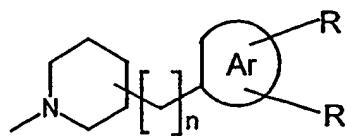
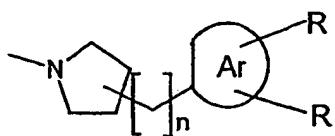
Bilden R_a - R_f eine Brücke mit sich selbst, so stellt Z eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe dar.

Bilden bis zu zwei der Reste R_a - R_f eine Brücke mit bis zu 3 C-Atomen zu R^1 aus, so ist Z zusammen mit R^1 ein benzo- oder hetaryl kondensiertes (Ar) Cycloalkyl.

5 Beispielsweise seien genannt:



Schließt einer der Reste R_a - R_f zu R^7 eine Brücke, so bildet sich ein
10 Stickstoffheterozyklus, der durch eine Gruppe von R^1 getrennt sein kann.
Beispielsweise seien genannt:



Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decylk, Undecyl, Dodecyl zu verstehen.

Unter Cycloalkyl sind monocyclische Alkytringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder 10 Cyclodecyl, aber auch bicyclische Ringe oder tricyclische Ringe, wie zum Beispiel Adamantanyl zu verstehen.

Unter Cycloalkenyl ist jeweils Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl oder Cyclodecenyl zu verstehen, 15 wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

Die Alkenyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt und enthalten 2 - 6, bevorzugt 2 - 4 C-Atome. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

Der Arylrest hat jeweils 6 - 12 Kohlenstoffatome wie beispielsweise Naphthyl, Biphenyl und insbesondere Phenyl.

10 Der Heteroarylrest kann jeweils benzokondensiert sein. Beispielsweise seien als 5-Ringheteroaromaten genannt: Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol und Benzoderivate davon und als 6-Ring-Heteroaromaten Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin, Isochinolin und Benzoderivate.

15 Der Aryl- und der Heteroarylrest kann jeweils 1-, 2- oder 3-fach gleich oder verschieden substituiert sein mit Hydroxy, Halogen, C₁₋₄-Alkoxy, mit C₁₋₄-Alkyl, ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁₋₄-Alkyl.

20 Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

25 Ist eine basische Funktion enthalten sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure u.a., sowie deren Isomeren und Salze.

30 Von besonderem Interesse sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A für die Gruppe =NR⁷ steht,

	W	für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome oder die Gruppe =NR ⁸ steht,
	Z	für eine Bindung steht,
	R ¹	für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aralkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder NR ¹¹ R ¹² substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C ₁₋₁₂ -Alkyl oder C ₂₋₁₂ -Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder NR ¹¹ R ¹² substituiertes C ₃₋₁₀ -Cycloalkyl oder C ₃₋₁₀ -Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aralkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkyl substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
5		
10		
15	X	für C ₁₋₆ -Alkyl steht,
	R ²	unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Alkoxy und/ oder Hydroxy, substituiertes monocyclisches Aryl, bicyclisches Aryl oder Heteroaryl bedeutet und
20	D	N oder C-R ³ ,
	E	N oder C-R ⁴ ,
	F	N oder C-R ⁵ und
	G	N oder C-R ⁶ bedeuten, wobei
	R ³ ,R ⁴ , R ⁵ und R ⁶	für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkoxy, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Carboxyalkyl stehen,
25		
	R ⁷	für Wasserstoff oder C ₁₋₆ -Alkyl steht,
	R ⁸ und R ⁹ und	für Wasserstoff oder C ₁₋₆ -Alkyl stehen und
30	R ¹¹ und R ¹²	für Wasserstoff, C ₁₋₆ -Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann, bedeuten, wobei, wenn D =N ist, E,F und G nicht gleichzeitig C-R ⁴ , C-R ⁵ oder C-R ⁶ oder D, E, F

und G nicht gleichzeitig C-R³, C-R⁴, C-R⁵ oder C-R⁶ sein dürfen, sowie deren Isomeren und Salze.

Als besonders wertvoll haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel 5 I erwiesen, in der

	A	für die Gruppe =NR ⁷ steht,
	W	für Sauerstoff steht,
	Z	für eine Bindung steht,
10	R ¹	für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aralkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder NR ¹¹ R ¹² substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C ₁₋₁₂ -Alkyl oder C ₂₋₁₂ -Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder NR ¹¹ R ¹² substituiertes C ₃₋₁₀ -Cycloalkyl oder C ₃₋₁₀ -Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aralkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkyl substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
15		
20	X	für C ₁₋₆ -Alkyl steht,
	R ²	unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Alkoxy und/ oder Hydroxy, substituiertes monocyclisches Aryl, bicyclisches Aryl oder Heteroaryl bedeutet und
25	D	N oder C-R ³ ,
	E	N oder C-R ⁴ ,
	F	N oder C-R ⁵ und
30	G	N oder C-R ⁶ bedeuten, wobei
	R ³ ,R ⁴ ,R ⁵ und R ⁶	für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkoxy, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Carboxyalkyl stehen,

R⁷ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht,
 R⁹ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht und
 R¹¹ und R¹² für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl stehen oder einen Ring
 bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann,
 5 bedeuten, wobei, wenn D =N ist, E, F und G nicht
 gleichzeitig C-R⁴, C-R⁵ oder C-R⁶ oder D, E, F und G nicht gleichzeitig C-R³,
 C-R⁴, C-R⁵ oder C-R⁶ sein dürfen, sowie deren Isomeren und Salze.

10 Insbesondere gut wirksam sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I,
 in der

A für die Gruppe =NR⁷ steht,
 W für Sauerstoff steht,
 Z für eine Bindung steht,
 R¹ für gegebenenfalls unabhängig voneinander, ein-
 15 oder mehrfach mit Halogen, Trifluormethyl, Methoxy
 und/ oder C₁₋₄ Alkyl substituiertes Phenyl, Chinolyl,
 Isochinolyl, Indazolyl oder C₅₋₆ Cycloalkyl steht,
 X für C₁₋₆ Alkyl steht,
 R² Pyridyl und
 20 D N oder C-R³,
 E N oder C-R⁴,
 F N oder C-R⁵ und
 G N oder C-R⁶ bedeuten, wobei
 R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff stehen und
 25 R⁷ und R⁹ für Wasserstoff stehen,
 bedeuten, wobei, wenn D =N ist, E, F und G nicht gleichzeitig C-R⁴, C-R⁵
 oder C-R⁶, oder D, E, F und G nicht gleichzeitig C-R³, C-R⁴, C-R⁵ oder
 C-R⁶ sein dürfen, sowie deren Isomeren und Salze.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindern eine Phosphorylierung, d. h.
 bestimmte Tyrosinkinasen können selektiv inhibiert werden, wobei die persistente
 Angiogenese gestoppt werden kann. Somit wird beispielsweise das Wachstum
 und die Ausbreitung von Tumoren unterbunden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten auch die möglichen tautomeren Formen und umfassen die E- oder Z-Isomeren oder, falls ein chirales Zentrum vorhanden ist, auch die Racemate und

5 Enantiomeren.

Die Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind auf Grund ihrer inhibitorischen Aktivität in Bezug auf Phosphorylierung des VEGF-Rezeptors als Arzneimittel verwendbar. Auf Grund ihres Wirkprofils

10 eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen, die durch eine persistente Angiogenese hervorgerufen oder gefördert werden.

Da die Verbindungen der Formel I als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und

15 FLT identifiziert werden, eignen sie sich insbesondere zur Behandlung von solchen Krankheiten, die durch die über den VEGF-Rezeptor ausgelöste persistente Angiogenese oder eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität hervorgerufen oder gefördert werden.

20 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel zur

25 Behandlung von Tumoren bzw. deren Verwendung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder alleine oder in Formulierung als Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämagioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie

30 diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathi , fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose,

mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose und Verletzungen des Nervengewebes zum Einsatz kommen.

Bei der Behandlung von Verletzungen des Nervengewebes kann mit den

5 erfindungsgemäßen Verbindungen eine schnelle Narbenbildung an den Verletzungsstellen verhindert werden, d. h. es wird verhindert, daß die Narbenbildung eintritt, bevor die Axone wieder Verbindung miteinander aufnehmen. Damit würde eine Rekonstruktion der Nervenverbindungen erleichtert.

10

Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

Derartige Arzneimittel, deren Formulierungen und Verwendungen sind ebenfalls
15 Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, 20 Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopathische Syndrome, Transplantations-abstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose und 25 Verletzungen des Nervengewebes.

Zur Verwendung der Verbindungen der Formel I als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete 30 pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum B ispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten,

Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

5

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wässrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

10

Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

15

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff und bei Bedarf ein Geschmacksstoff beigefügt ist.

20

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende

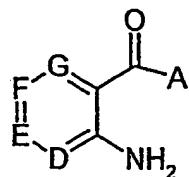
25

Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

Die oben beschriebenen Formulierungen und Darreichungsformen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Beispielsweise gelangt man zu Verbindungen der Formel I dadurch, daß man

a) eine Verbindung d. r Formel II



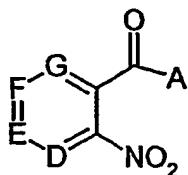
II

worin D bis G die obige Bedeutung haben und A OR¹³ ist, wobei R¹³ Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl oder C₁₋₄-Acyl zuerst das Amin alkyliert und dann

5 COA in ein Amid überführt, oder NH₂ in Halogen überführt, A in ein Amid überführt und Halogen in das entsprechende Amin überführt.
oder

b) eine Verbindung der Formel III

10

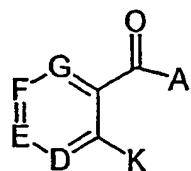


III

worin D bis G die obige Bedeutung haben und A Halogen oder OR¹³ ist, wobei R¹³ Wasserstoff, niedrig Alkyl oder Acyl sein kann, COA in ein Amid überführt,

15 die Nitrogruppe zum Amin reduziert und dann alkyliert.
oder

c) eine Verbindung der Formel IV



IV

worin D bis G die obige Bedeutung haben und K Hydroxy oder Halogen bedeutet und A Halogen oder OR^{13} ist, wobei R^{13} Wasserstoff, niedrig Alkyl oder Acyl sein kann, K in ein Amin überführt, COA in ein Amid überführt oder,

5 wenn K Hydroxy bedeutet, es in Halogen überführt und dann wie oben weiterverfährt.

Die Reihenfolge der Schritte kann in allen Fällen vertauscht werden.

10 Die Amidbildung erfolgt nach literaturbekannten Methoden.

Zur Amidbildung kann man von einem entsprechenden Ester ausgehen. Der Ester wird nach J. Org. Chem. 1995, 8414 mit Aluminiumtrimethyl und dem entsprechenden Amin in Lösungsmitteln wie Toluol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umgesetzt. Enthält das Molekül zwei 15 Estergruppen, werden beide in das gleiche Amid überführt.

Beim Einsatz von Nitrilen statt des Esters erhält man unter analogen Bedingungen Amidine.

20 Zur Amidbildung stehen aber auch alle aus der Peptidchemie bekannten Verfahren zur Verfügung. Beispielsweise kann die entsprechende Säure in aprotischen polaren Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid über eine aktiviertes Säurederivat, zum Beispiel erhältlich mit Hydroxybenzotriazol und einem Carbodiimid wie zum Beispiel Diisopropylcarbodiimid oder auch mit 25 vorgebildeten Reagenzien wie zum Beispiel HATU (Chem. Comm. 1994, 201, oder BTU, bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels mit dem Amin umgesetzt werden. Für die Amidbildung kann auch das Verfahren über das gemischte Säureanhydrid, das Säurechlorid, das

Imidazolid oder das Azid eingesetzt werden. Bei Umsetzungen des Säurechlorids ist als Lösungsmittel Dimethylacetamid bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 80-100°C bevorzugt.

5

Sollen verschiedene Amidgruppen in das Molekül eingeführt werden, muss beispielsweise die zweite Estergruppe nach der Erzeugung der ersten Amidgruppe in das Molekül eingeführt und dann amidiert werden oder man hat ein Molekül in dem eine Gruppe als Ester, die andere als Säure vorliegt und 10 amidiert die beiden Gruppen nacheinander nach verschiedenen Methoden.

Thioamide sind aus den Anthranilamiden durch Umsetzung mit Diphosphadithianen nach Bull Soc.Chim.Belg. 87, 229,1978 oder durch Umsetzung mit Phosphorpentasulfid in Lösungsmitteln wie Pyridin oder auch 15 ganz ohne Lösungsmittel bei Temperaturen von 0°C bis 200°C zu erhalten.

Die Reduktion der Nitrogruppe wird in polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt. Als Katalysatoren für die Reduktion sind Metalle wie Raney-Nickel oder Edelmetallkatalysatoren wie 20 Palladium oder Platin oder auch Palladiumhydroxid gegebenenfalls auf Trägern geeignet. Statt Wasserstoff können auch zum Beispiel Ammoniumformiat, Cyclohexen oder Hydrazin in bekannter Weise benutzt werden. Reduktionsmittel wie Zinn-II-chlorid oder Titan-(III)-chlorid können ebenso verwendet werden wie komplexe Metallhydride eventuell in Gegenwart von 25 Schwermetallsalzen. Als Reduktionsmittel ist auch Eisen nutzbar. Die Reaktion wird dann in Gegenwart einer Säure wie z.B. Essigsäure oder Ammoniumchlorid gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsmittels wie zum Beispiel Wasser, Methanol, Eisen/ Ammoniak etc. durchgeführt. Bei verlängerter Reaktionszeit kann bei dieser Variante eine Acylierung der 30 Aminogruppe eintreten.

Wird eine Alkylierung einer Aminogruppe gewünscht, so kann nach üblichen Methoden - beispielsweise mit Alkylhalogeniden - oder nach der Mitsunobu Variante durch Umsetzung mit einem Alkohol in Gegenwart von beispielsweis

Triphenylphosphin und Azodicarbonsäureester alkyliert werden. Man kann auch das Amin einer reduktiven Alkylierung mit Aldehyden oder Ketonen unterwerfen, wobei man in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie beispielsweise Natriumcyanoborhydrid in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie zum

- 5 Beispiel Ethanol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umsetzt. Wenn man von einer primären Aminogruppe ausgeht, so kann man gegebenenfalls nacheinander mit zwei verschiedenen Carbonylverbindungen umsetzen, wobei man gemischte Derivate erhält [Literatur z.B. Verardo et al. *Synthesis* (1993), 121; *Synthesis* (1991), 447; 10 Kawaguchi, *Synthesis* (1985), 701; Micovic et al. *Synthesis* (1991), 1043]. Es kann vorteilhaft sein, zunächst die Schiffsche Base durch Umsetzung des Aldehyds mit dem Amin in Lösungsmitteln wie Ethanol oder Methanol, gegebenenfalls unter Zugabe von Hilfsstoffen wie Eisessig zu bilden und dann erst Reduktionsmittel wie z. B. Natriumcyanoborhydrid zuzusetzen.

15

- Etherspaltungen werden nach literaturüblichen Verfahren durchgeführt. Dabei kann auch bei mehreren im Molekül vorhandenen Gruppen eine selektive Spaltung erreicht werden. Dabei wird der Ether beispielsweise mit Bortribromid in Lösungsmitteln wie Dichlormethan bei Temperaturen zwischen –100 °C bis 20 zum Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei –78 °C behandelt. Es ist aber auch möglich, den Ether durch Natriumthiomethylat in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid zu spalten. Die Temperatur kann zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 150°C liegen. Bei Benzyläthern gelingt die Spaltung auch mit starken Säuren wie zum Beispiel 25 Trifluoressigsäure bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt.

- Die Umwandlung einer Hydroxygruppe, die ortho- oder paraständig zu einem Stickstoff eines 6-Ringhetaryls steht, in Halogen, kann beispielsweise durch Umsetzen mit anorganischen Säurehalogeniden wie zum Beispiel 30 Phosphoroxychlorid, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel, bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels oder des Säurehalogenids durchgeführt werden.

Die Substitution eines Halogens, Tosylates, Triflates oder Nonaflates , die ortho oder para zu einem Stickstoff in einem 6-gliedrigen Heteroaromatens stehen, gelingt durch Umsetzung mit einem entsprechenden Amin in inerten

Lösungsmitteln wie beispielsweise Xylool oder in polaren Lösungsmitteln wie N-

5 Methylpyrrolidon oder Dimethylacetamid bei Temperaturen von 60-170°C. Es ist aber auch Erhitzen ohne Lösungsmittel möglich. Der Zusatz einer Hilfsbase wie Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat oder der Zusatz von Kupfer und/oder Kupferoxid kann vorteilhaft sein. Auch eine Palladium-katalysierte Umsetzung ist möglich.

10

Die Einführung der Halogene Chlor, Brom oder Jod über eine Aminogruppe kann beispielsweise auch nach Sandmeyer erfolgen, indem man die mit Nitriten intermediär gebildeten Diazoniumsalze mit Kupfer(I)chlorid oder Kupfer(I)bromid in Gegenwart der entsprechenden Säure wie Salzsäure oder

15 Bromwasserstoffsäure oder mit Kaliumjodid umsetzt.

Wenn ein organischer Salpetrigsäureester benutzt wird, kann man die Halogene z.B. durch Zusatz von Methylenjodid oder Tetrabrommethan einführen in einem Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid. Die Entfernung der

20 Aminogruppe kann entweder durch Umsetzung mit einem organischen Salpetrigsäureester in Tetrahydrofuran oder durch Diazotierung und reduktive Verkochung des Diazoniumsalzes beispielsweise mit phosphoriger Säure gegebenenfalls unter Zugabe von Kupfer (I) oxid bewerkstelligt werden.

25 Die Einführung von Fluor gelingt beispielsweise durch Balz-Schiemann-Reaktion des Diazoniumtetrafluorborates oder nach J. Fluor. Chem. 76,1996,59-62 durch Diazotierung i.G. von HF_xPyridin und anschliessende Verkochung gegebenenfalls i.G. einer Fluoridionenquelle wie z.B. Tetrabutylammoniumfluorid.

30

Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, jede Form von Chromatographic oder Salzbildung in die

Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der

Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß

5 einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

Soweit die Herstellung der Zwischenverbindungen nicht beschrieben wird, sind

diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier

10 beschriebenen Verfahren herstellbar.

Die beschriebenen Zwischenverbindungen sind besonders zur Herstellung der erfindungsgemäßen Aza- und Polyazanthranylamide geeignet.

15 Diese Zwischenverbindungen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Zwischenprodukte sind teilweise selbst aktiv und können somit ebenfalls zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis,

20 Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopathische Syndrome, Transplantations-abstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie

25 Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose und Verletzungen des Nervengewebes zum Einsatz kommen.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

Herstellung der Zwischenprodukte

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Zwischenprodukte, die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen 5 der allgemeinen Formel I besonders geeignet sind, ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

A. 3-Aminopyridin-2-carbonsäuremethylester

10

4g (29mMol) 3-Aminopyridin-2-carbonsäure wird in einem Gemisch aus 58ml Methanol und 200ml Toluol unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss vorgelegt und bei Raumtemperatur tropfenweise mit 21,7ml (43,4mMol) einer 2-M Lösung von Trimethylsilyldiazomethan in Hexan versetzt. Nach 2h Rühren bei 15 Raumtemperatur wird am Vakuum eingeengt, der Rückstand in 100ml 1-N-Natronlauge aufgenommen und dreimal mit je 100ml Essigester extrahiert. Die gesammelte organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeengt. Man erhält 2,27g 3-Aminopyridin-2-carbonsäuremethylester.

20

B. N-Isochinolin-3-yl(3-aminopyridin)-2-carbonsäureamid

215mg (1,4mMol) 3-Aminopyridin-2-carbonsäuremethylester werden in 15ml Toluol unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss vorgelegt und nacheinander 25 mit 224mg (1,55mMol) 3-Aminoisochinolin und 0,78ml einer Trimethylaluminiumlösung (2,5M in Toluol) versetzt. Anschliessend wird 2h bei 120°C Badtemperatur gerührt. Nach Abkühlen wird mit 30ml einer gesättigten Natriumcarbonatlösung versetzt, und dreimal mit je 30ml Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und 30 eingeengt. Der Rückstand wird mit Essigester/Hexan ausgerührt. Man erhält 211mg (56% d.Th.) N-Isochinolin-3-yl(3-aminopyridin)-2-carbonsäureamid.

C. 4-[(4-Pyridyl)methyl]amino-pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

5,85 g käuflicher 4-Hydroxypyrimidin-5-carbonsäuremethylester werden mit 5,3 ml Triethylamin und 38 ml Phosphoroxychlorid versetzt und 3 Stunden bei 5 140 °C gerührt. Die Mischung wird zur Trockene eingedampft und mit 100 ml Toluol versetzt. Bei Raumtemperatur werden 19,2 ml 4-Aminomethylpyridin zugetropft und die Mischung anschließend 1 Stunde bei 130 °C gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt und dreimal mit je 250 ml Toluol gewaschen. Das Filtrat wird eingeengt, durch Säulenchromatographie gereinigt und aus Ethanol 10 umkristallisiert. Man erhält 4,9 g (53% d.Th.) 4-[(4-Pyridyl)methyl]amino-pyrimidin-5-carbonsäuremethylester.

Schmp.: 111-112 °C

15 D. 3-[(4-Pyridyl)methyl]amino-pyrazin-2-carbonsäuremethylester

1. 4,0 g 3-Aminopyrazin-2-carbonsäuremethylester werden in einer Mischung aus 26 ml konzentrierter Salzsäure und 26 ml Wasser gelöst. Bei <5° C wird eine Lösung von 1,99 g Natriumnitrit in 21,5 ml Wasser dazugetropft. Diese 20 Lösung wird langsam zu 43 ml einer gesättigten Lösung von Natriumchlorid in Wasser dazugetropft. Nach 15 Minuten wird mit festem Natriumhydrogenkarbonat neutralisiert, mit Wasser verdünnt und mit Methylenechlorid extrahiert. Die organischen Extrakte werden über Natriumkarbonat getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat) erhält man 1,71 g (38% d.Th.) 3-Chlor-pyrazin-25 2-carbonsäuremethylester.

Schmp.: 30 °C

2. 0,80 g 3-Chlor-pyrazin-2-carbonsäuremethylester werden in 10 ml 30 2-Propanol gelöst und mit 0,47 ml 4-Aminomethylpyridin versetzt. Die Mischung wird 24 Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Methylenechlorid/Methanol) gereinigt. Man erhält 975 mg (44% d.Th.)

3-[(4-Pyridyl)methyl]amino-pyrazin-2-carbonsäuremethylester.

Schmp.: 95 °C

5 **E. 3-Pyridylmethylaminopyridin-2-carbonsäuremethylester**

302mg (2,2mMol) 3-Aminopyridin-2-carbonsäuremethylester werden in 13ml Methanol mit 0,05ml Eisessig und 374mg (3,5mMol) 4-Pyridincarbaldehyd versetzt und 24h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden unter 10 Eisbadkühlung 228mg (3,6mMol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 24h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird einrotiert, der Rückstand in 25ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 25ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenechlorid:Ethanol=10:1 als 15 Elutionsmittel chromatographiert. Nach Zusammenfassen der entsprechenden Fraktionen erhält man 130mg (17% d.Th) 3-Pyridylmethylaminopyridin-2-carbonsäuremethylester.

20 **F. 3-Pyridylmethylaminopyridin-2-carbonsäure**

3g (12,4mMol) 3-Pyridylmethylaminopyridin-2-carbonsäuremethylester werden in 50ml Ethanol mit 15ml 1-N Natronlauge versetzt und 2h auf 100°C Badtemperatur erwärmt. Nach Abdestillieren des Ethanol wird mit Wasser 25 verdünnt und einmal mit Essigester extrahiert. Es wird dann mit 3-N salzsäure neutral gestellt und das ausgefallene Produkt abgesaugt. Man erhält 1,5g 3-Pyridylmethylaminopyridin-2-carbonsäure.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne diese auf die Beispiele zu beschränken.

5

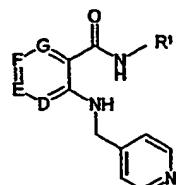
Beispiel 1.0

Herstellung von N-Isochinolin-3-yl-3-[(4-pyridyl)methyl]amino-pyridin-2-carbonsäureamid

10 190mg (0,72mMol) N-Isochinolin-3-yl(3-aminopyridin)-2-carbonsäureamid werden in 13ml Methanol mit 0,05ml Eisessig und 123mg (1,15mMol) 4-Pyridincarbaldehyd versetzt und 24h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden unter Eisbadkühlung 72mg (1,15mMol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 24h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird einrotiert, der Rückstand in 15 25ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 25ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenechlorid:Ethanol=95:5 als Elutionsmittel chromatographiert. Nach Zusammenfassen der entsprechenden Fraktionen erhält man 43mg (17% d.Th.) N-Isochinolin-3-yl-3-[(4-pyridyl)methyl]amino-20 pyridin-2-carbonsäureamid vom Schmelzpunkt 167,9 °C.

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:

25



Beispiel	R ¹	D	E	F	G	Schmelzpunkt °C
1.1		CH	CH	CH	N	
1.2		CH	CH	CH	N	

Beispiel	R ¹	D	E	F	G	Schmelzpunkt °C
1.3		CH	CH	CH	N	
1.4		CH	CH	CH	N	
1.5		CH	CH	CH	N	
1.6		CH	CH	CH	N	
1.7		CH	N	CH	CH	
1.8		CH	N	CH	CH	
1.9		CH	N	CH	CH	
2.0		CH	N	CH	CH	

Beispiel 2.0

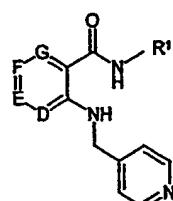
Herstellung von N-Isochinolin-3-yl-4-[(4-pyridyl)methyl]amino-pyrimidin-5-carbonsäureamid

5

216 mg 3-Aminoisochinolin werden unter Stickstoff und Eiskühlung in 10 ml Toluol vorgelegt. 0,65 ml einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Toluol werden dazugetropft und die Mischung 10 Minuten gerührt. Dann werden 318 mg 4-[(4-Pyridyl)methyl]amino-pyrimidin-5-carbonsäuremethylester

10 dazugegeben und die Mischung 3,5 Stunden auf 120 °C erhitzt. Nach Zugabe von 0,2 ml einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Toluol wird weitere 7 Stunden auf 120 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung zu einer Lösung von 144 mg 3-Aminoisochinolin in 0,65 ml einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Toluol hinzugegeben und 15 nochmals 7 Stunden auf 120 °C erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die Mischung wird mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wird durch Säulenchromatographie gereinigt und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 129 mg (24% d.Th.) N-Isochinolin-3-yl-4-[(4-pyridyl)methyl]amino-pyrimidin-20 5-carbonsäureamid. Schmp.: 218-220 °C.

In analoger Weise werden hergestellt:



25

Beispiel	R ¹	D	E	F	G	Schmelzpunkt °C
2.1		N	CH	N	CH	199-200

Beispiel	R ¹	D	E	F	G	Schmelzpunkt °C
2.2		N	CH	N	CH	
2.3		N	CH	N	CH	
2.4		N	CH	N	CH	
2.5		N	CH	N	CH	
2.6		N	CH	N	CH	
2.7		CH	CH	N	CH	
2.8		CH	CH	N	CH	
2.9		CH	CH	N	CH	
2.10		CH	CH	N	CH	
2.11		CH	CH	N	CH	
2.12		CH	CH	N	CH	

Beispiel 3.0Herstellung von N-Isochinolin-3-yl-3-[(4-pyridyl)methyl]amino-pyrazin-2-carbonsäureamid

5

288 mg 3-Aminoisochinolin werden unter Stickstoff und Eiskühlung in 10 ml Toluol vorgelegt. 1 ml einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Toluol wird dazugetropft und die Mischung 10 Minuten gerührt. Dann werden 244 mg 3-[(4-Pyridyl)methyl]amino-pyrazin-2-carbonsäuremethylester dazugegeben und

- 10 die Mischung 4 Stunden auf 120 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung mit Ethylacetat verdünnt, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und über Celite abgesaugt. Das Filtrat wird eingeengt und durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 150 mg (42% d.Th.) N-Isochinolin-3-yl-3-[(4-pyridyl)methyl]amino-pyrazin-2-carbonsäureamid. Schmp.: 139 °C.
- 15

Beispiel 4.0Herstellung von N-Indazol-5-yl-3-[(4-pyridyl)methyl]amino-pyridin-2-carbonsäureamid

5

229mg (1mMol) 3-Pyridylmethylaminopyridin-2-carbonsäure werden in 10ml Dimethylformamid mit 280mg (1mMol) 5-Aminoindazol, 253mg (2,5mMol) N-Methylmorpholin und 456mg(1,2mMol) O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) 3Stunden unter Argon und

- 10 Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dann mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird getrocknet, filtriert und eingeengt. Nach Chromatographie über Kieselgel mit Methylenechlorid:Ethanol=10:1 als Elutionsmittel erhält man 100mg (27% d.Th.) N-Indazol-5-yl-3-[(4-pyridyl)methyl]amino-pyridin-2-carbonsäureamid
- 15

Für die Versuch benötigte Lösungen**Stammlösungen**

Stammlösung A: 3mM ATP in Wasser pH 7,0 (-70°C)

5 **Stammlösung B: g-33P-ATP 1mCi/ 100µl**

Stammlösung C: poly-(Glu4Tyr) 10mg/ ml in Wasser

Lösung für Verdünnungen

Substratlösungsmittel: 10mM DTT, 10 mM Manganchlorid, 100 mM

10 **Magnesiumchlorid**

Enzymlösung: 120 mM Tris/ HCl, pH 7,5, 10 µM Natriumvanadiumoxid

Die nachfolgenden Anwendungsbeispiele erläutern die biologische Wirkung und Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne diese auf die Beispiele zu beschränken.

5 **Anwendungsbeispiel 1**

Hemmung der KDR- und FLT-1 Kinaseaktivität in Gegenwart der erfindungsgemäßen Verbindungen

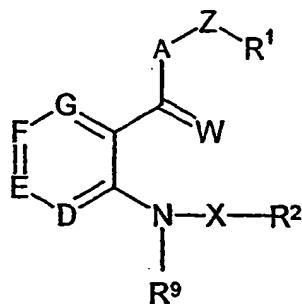
10 In einer spitz zulaufenden Mikrotiterplatte (ohne Proteinbindung) werden 10 µl Substratmix (10µl VoI ATP Stammlösung A + 25µCi g-33P-ATP (ca. 2,5 µl der Stammlösung B) + 30µl poly-(Glu4Tyr) Stammlösung C + 1,21ml Substratlösemittel), 10 µl Hemmstofflösung (Substanzen entsprechend den Verdünnungen, als Kontrolle 3% DMSO in Substratlösemittel) und 10 µl

15 Enzymlösung (11,25µg Enzymstammlösung (KDR oder FLT-1 Kinase) werden bei 4°C in 1,25ml Enzymlösung verdünnt) gegeben. Es wird gründlich durchgemischt und bei 10 Minuten Raumtemperatur inkubiert. Anschließend gibt man 10µl Stop-Lösung (250mM EDTA, pH 7,0) zu, mischt und überträgt 10 µl der Lösung auf einen P 81 Phosphozellulosefilter. Anschließend wird

20 mehrfach in 0,1M Phosphorsäure gewaschen. Das Filterpapier wird getrocknet, mit Meltilex beschichtet und im Microbetazähl器 gemessen. Die IC50-Werte bestimmen sich aus der Inhibitorkonzentration, die notwendig ist, um den Phosphateinbau auf 50% des ungehemmten Einbaus nach Abzug des Leerwertes (EDTA gestoppte Reaktion) zu hemmen.

25 Die Ergebnisse der Kinase-Inhibition IC50 in µM sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Beispiel-Nr.	VEGFR II (KDR, nM)
2.0	100
2.1	200

Patentansprüche**1. Verbindungen der allgemeinen Formel I**

5

in der

A

für die Gruppe =NR⁷ steht,

W

für Sauerstoff, Schwefel, zwei

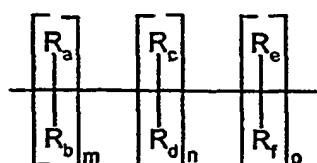
10

Wasserstoffatome oder die Gruppe =NR⁸ steht,

Z

für eine Bindung, die Gruppe =NR¹⁰ oder =N-, verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder die Gruppe

15



steht,

m, n und o

für 0 – 3 stehen,

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

20

Fluor, C₁₋₄ Alkyl oder die Gruppe =NR¹⁰ stehen und/ oder R_a und/ oder R_b mit R_c und/ oder R_d oder R_c mit R_e und/ oder R_f eine Bindung bilden können, oder bis zu zwei der Reste R_a–

		R _f eine Brücke mit je bis zu 3 C-Atomen zu R ¹ oder zu R ⁷ schließen können, für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aralkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder NR ¹¹ R ¹² substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C ₁₋₁₂ -Alkyl oder C ₂₋₁₂ -Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder NR ¹¹ R ¹² substituiertes C ₃₋₁₀ -Cycloalkyl oder C ₃₋₁₀ -Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aralkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkyl substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
5	R ¹	
10		
15	X	
20	R ²	
25	D	N oder C-R ³ ,
	E	N oder C-R ⁴ ,
	F	N oder C-R ⁵ und
	G	N oder C-R ⁶ bedeuten, wobei
	R ³ ,R ⁴ ,R ⁵ und R ⁶	für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkoxy, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Carboxyalkyl stehen,
30	R ⁷	für Wasserstoff oder C ₁₋₆ -Alkyl steht oder mit R _a -R _f von Z oder zu R ¹ eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet, für Wasserstoff oder C ₁₋₆ -Alkyl stehen und
	R ⁸ , R ⁹ und R ¹⁰	

R¹¹und R¹² für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann,
 5 bedeuten, wobei, wenn D =N ist, E, F und G nicht gleichzeitig C-R⁴, C-R⁵ oder C-R⁶ oder D, E, F und G nicht gleichzeitig C-R³, C-R⁴, C-R⁵ oder C-R⁶ sein dürfen, sowie deren Isomeren und Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der
 10 in der

A für die Gruppe =NR⁷ steht,
 W für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome oder die Gruppe =NR⁸ steht,
 Z für eine Bindung steht,
 15 R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/ oder NR¹¹R¹² substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder C₂₋₁₂-Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen
 20 Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/ oder NR¹¹R¹² substituiertes C₃₋₁₀-Cycloalkyl oder C₃₋₁₀-Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/ oder ein oder mehrfach mit
 25 Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkyl substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
 X für C₁₋₆-Alkyl steht,
 R² unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy und/ oder Hydroxy, substituiertes monocyclisches Aryl, bicyclisches Aryl oder Heteroaryl bedeutet und
 30 D N oder C-R³,
 E N oder C-R⁴,

	F	N oder C-R ⁵ und
	G	N oder C-R ⁶ ; bedeuten, wobei
	R ³ , R ⁴ , R ⁵ und R ⁶	für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkoxy, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Carboxyalkyl stehen,
5	R ⁷	für Wasserstoff oder C ₁₋₆ -Alkyl steht,
	R ⁸ und R ⁹	für Wasserstoff oder C ₁₋₆ -Alkyl stehen und
	R ¹¹ und R ¹²	für Wasserstoff, C ₁₋₆ -Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann, bedeuten, wobei, wenn D =N ist, E, F und G nicht gleichzeitig C-R ⁴ , C-R ⁵ oder C-R ⁶ oder D, E, F und G nicht gleichzeitig C-R ³ , C-R ⁴ , C-R ⁵ oder C-R ⁶ sein dürfen, sowie deren Isomeren und Salze.
10		
15	3.	Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der
		in der
20	A	für die Gruppe =NR ⁷ steht,
	W	für Sauerstoff steht,
	Z	für eine Bindung steht,
25	R ¹	für gegebenenfalls unabhängig voneinander ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aralkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder NR ¹¹ R ¹² substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C ₁₋₁₂ -Alkyl oder C ₂₋₁₂ -Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder NR ¹¹ R ¹² substituiertes C ₃₋₁₀ -Cycloalkyl oder C ₃₋₁₀ -Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aralkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkyl substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
30		

	X	für C ₁₋₆ -Alkyl steht,
	R ²	unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Alkoxy und/oder Hydroxy, substituiertes monocyclisches Aryl, bicyclisches Aryl oder Heteroaryl bedeutet und
5	D	N oder C-R ³ ,
	E	N oder C-R ⁴ ,
	F	N oder C-R ⁵ und
	G	N oder C-R ⁶ bedeuten, wobei
10	R ³ ,R ⁴ ,R ⁵ und R ⁶	für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkoxy, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Carboxyalkyl stehen,
	R ⁷	für Wasserstoff oder C ₁₋₆ -Alkyl steht,
15	R ⁹	für Wasserstoff oder C ₁₋₆ -Alkyl steht und
	R ¹¹ und R ¹²	für Wasserstoff, C ₁₋₆ -Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann, bedeuten, wobei, wenn D =N ist, E, F und G nicht gleichzeitig C-R ⁴ , C-R ⁵ oder C-R ⁶ oder D, E, F und G nicht gleichzeitig C-R ³ , C-R ⁴ , C-R ⁵ oder C-R ⁶ sein dürfen, sowie deren Isomeren und Salze.
20		

4.	Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der	
25	A	für die Gruppe =NR ⁷ steht,
	W	für Sauerstoff steht,
	Z	für eine Bindung steht,
	R ¹	für gegebenenfalls unabhängig voneinander, ein- oder mehrfach mit Halogen, Trifluormethyl, Methoxy und/oder C ₁₋₄ Alkyl substituiertes Phenyl, Chinolyl, Isochinolyl, Indazolyl oder C ₅₋₆ Cycloalkyl steht,
30	X	für C ₁₋₆ -Alkyl steht,
	R ²	Pyridyl und
	D	N oder C-R ³ ,

E N oder C-R⁴,
F N oder C-R⁵ und
G N oder C-R⁶ bedeuten, wobei
R³,R⁴,R⁵ und R⁶ für Wasserstoff stehen und
5 R⁷ und R⁹ für Wasserstoff stehen,
bedeuten, wobei, wenn D =N ist, E, F und G nicht gleichzeitig C-R⁴, C-R⁵
oder C-R⁶, oder D, E, F und G nicht gleichzeitig C-R³, C-R⁴, C-R⁵ oder
C-R⁶ sein dürfen, sowie deren Isomeren und Salze.

10 5. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den
Ansprüchen 1 bis 4, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung
von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis,
Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische
15 Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie
Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose,
thrombische mikroangiopatische Syndrome,
Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische
Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative
20 Erkrankungen, Artheriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes, zur
Unterbindung der Ascites-Bildung und zur Unterdrückung VEGF-
bedingter Ödeme.

25 6. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß den
Ansprüchen 1 bis 4.

7. Arzneimittel gemäß Anspruch 6, zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis,
Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma,
30 Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres
Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetisch
Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische
Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie,

fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes, zur Unterbindung der Ascites-Bildung und zur Unterdrückung VEGF-bedingter Ödeme.

5

8. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 mit geeigneten Formulierungs und Trägerstoffen.
- 10 9. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.
- 15 10. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 in Form eines pharmazeutischen Präparats für die enteral, parenterale und orale Applikation.
11. Zwischenverbindungen
 - A. 3-Aminopyridin-2-carbonsäuremethylester,
 - 20 B. N-Isochinolin-3-yl(3-aminopyridin-2-carbonsäureamid,
 - C. 4-[(4-Pyridyl)methyl]amino-pyrimidin-5-carbonsäuremethylester,
 - D. 3-[(4-Pyridyl)methyl]amino-pyrazin-2-carbonsäuremethylester,
 - E. 3-Pyridylmethylaminopyridin-2-carbonsäuremethylester,
 - F. 3-Pyridylmethylaminopyridin-2-carbonsäure,
- 25 zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I.
12. Verbindungen Anspruch 11, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankung n, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopathische Syndrome,

Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes, zur Unterbindung der Ascites-Bildung und zur Unterdrückung VEGF-
5 bedingter Ödeme.

THIS PAGE BLANK (USPTO)